

Rec'd PCT/PTO 15 JUL 2004

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:  
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/059380 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:  
39/385, A61P 37/00

A61K 39/00,

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BIO LIFE SCIENCE FORSCHUNGS UND ENTWICKLUNGSGES M.B.H. [AT/AT]; Kohlmarkt 3, A-1010 Wien (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP03/00369

(22) Internationales Anmeldedatum:

15. Januar 2003 (15.01.2003)

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JENSEN-JAROLIM, Erika [AT/AT]; Arbeiterstrandbadstrasse 38, A-1210 Wien (AT). SCHEINER, Otto [AT/AT]; Petersbachgasse 12b, A-2380 Perchtoldsdorf (AT). PEHAMBERGER, Hubert [AT/AT]; Schwinglgasse 20, A-1230 Wien (AT). ZIELINSKI, Christoph [AT/AT]; Dr. Heinrich Maierstrasse 20, A-1180 Wien (AT). BREITENEDER, Heimo [AT/AT]; Kandlgasse 9/23, A-1070 Wien (AT).

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

02000901.5

15. Januar 2002 (15.01.2002)

EP

102 59 053.2

17. Dezember 2002 (17.12.2002)

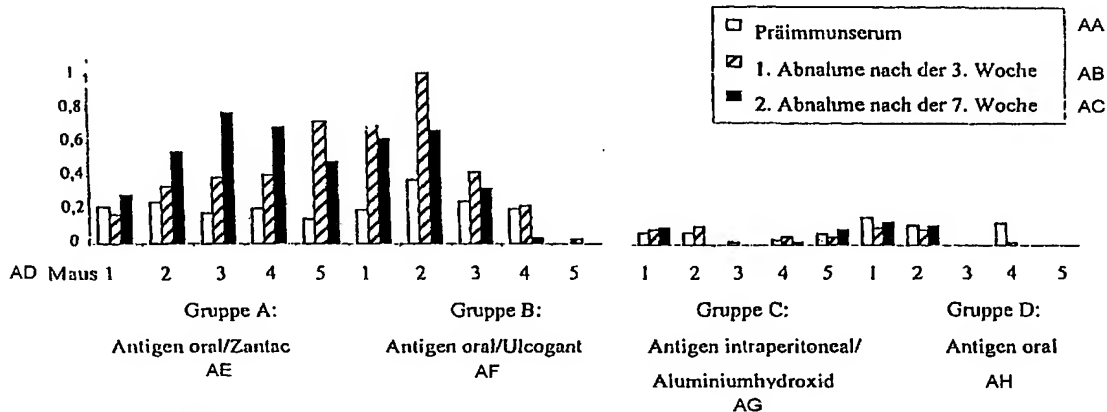
DE

(74) Anwalt: KADOR & PARTNER; Corneliusstrasse 15, 80469 München (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ORAL VACCINATION

(54) Bezeichnung: ORALE VAKZINIERUNG



AA PRE-IMMUNE SERUM

AB 1<sup>ST</sup> DECREASE AFTER 3 WEEKS

AC 2<sup>ND</sup> DECREASE AFTER 7 WEEKS

AD MOUSE

AE GROUP A: ORAL ANTIGEN/ZANTAC

AF GROUP B: ORAL ANTIGEN/ULCOGANT

AG GROUP C: INTRAPERITONEAL ANTIGEN/ALUMINUM HYDROXIDE

AH GROUP D: ORAL ANTIGEN

(57) Abstract: The invention relates to a medicament used for oral vaccination, containing a substance acting as an antigen and a substance reducing gastric acid as a combination preparation to be used jointly or separately, simultaneously or in chronologically separate steps for vaccination.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur oralen Vakzinierung, wobei dass Arzneimittel eine als Antigen wirksame Substanz und eine magensäure-reduzierende Substanz als Kombinationspräparat zur gemeinsamen oder getrennten, gleichzeitigen oder zeitlich versetzten oralen Anwendung zur Vakzinierung enthält.

BEST AVAILABLE COPY



(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,

DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

## Orale Vakzinierung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur oralen Vakzinierung.

In der Medizin ist es häufig erwünscht, dass Krankheiten nicht nur symptomatisch bekämpft werden, sondern ihr Entstehen von vorne herein verhindert wird. Im Bereich der Infektionskrankheiten, neuerdings aber auch im Bereich der Krebserkrankungen wird daher der Weg der Vakzinierung eingeschlagen. Mittels dieser Methode wird der Körper dazu befähigt, mit Hilfe seines Immunsystems auf krankheitserregende Substanzen, auch Antigene genannt, zu reagieren. Dieses auch als aktive Immunisierung bekannte Verfahren funktioniert dadurch, dass dem Immunsystem ein mit einer Krankheit assoziiertes Antigen präsentiert wird, worauf das Immunsystem mit der Bildung entsprechender spezifischer Antikörper gegen besagte Antigene reagiert. Diese sogenannten Antigene bestehen häufig aus Peptiden oder Proteinen, das heißt Aminosäuresequenzen, welche häufig parenteral, das heißt unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes verabreicht werden. Dies geschieht meist mittels Injektion oder Infusion, was von den Patienten häufig als unangenehm empfunden wird.

Dem gemäß ist es Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Vakzine zur Verfügung zu stellen, mit Hilfe derer es möglich ist, eine Impfung auf parenteralem Wege zu vermeiden und die Akzeptanz bei den Patienten dadurch zu steigern.

Der Erfindung liegt die Erkenntnis zugrunde, dass eine parenterale Applikation dann umgangen werden kann, wenn im Magenbereich geeignete Bedingungen herrschen, die die Wirksamkeit des Impfstoffes bei Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt nicht beeinträchtigen und somit die Bildung von Antikörpern ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die eine als Antigen wirksame Substanz und eine magensäurereduzierende Substanz als

Kombinationspräparat zur gemeinsamen oder getrennten, gleichzeitigen oder zeitlich versetzten oralen Anwendung zur Vakzinierung enthalten.

Durch diese Arzneimittel wird zum einen ermöglicht, dass die als Antigen wirksame Substanz gleichzeitig mit der magensäure-reduzierenden Substanz eingenommen werden kann, wobei beide Phasen zusammen oder getrennt vorliegen können. Zum anderen kann das Kombinationspräparat auch in der Weise appliziert werden, dass die als Antigen wirksame Substanz getrennt und nach der Applikation einer geeigneten Dosis an magensäurereduzierender Substanz verabreicht wird. Dabei ist es wichtig, dass die Magensäure zum Zeitpunkt der Applikation, das heißt zu dem Zeitpunkt, an dem der Impfstoff in den Magen gelangt, im Vergleich zum „normalen Magensäuregehalt“ reduziert ist. Auf diese Weise wird es ermöglicht, dass eine traditionell parenteral zu verabreichende Vakzine auch oral appliziert werden kann und ihre Wirkung in Form der Erzeugung einer Immunantwort entfalten kann. Insbesondere werden als Immunantwort Immunglobuline der Gruppen IgE und IgG1 erzeugt. Des weiteren hat die reduzierte Azidität auch eine Nicht-Aktivierung der Magen-Proteasen zur Folge, denn Pepsinogene werden erst durch den niedrigen pH im Magen zu den aktiven Pepsinen gespalten.

Da beispielsweise Tiere sowohl Tumoren entwickeln können, als auch in der Lage sind, IgE zu produzieren, ist beispielsweise im veterinärmedizinischen Bereich an eine Vakzinierung gemäß der vorliegenden Erfindung zu denken. Weiterhin wird auch vermutet, dass IgE bei der Abwehr von parasitären Infektionen bei Tieren eine Rolle spielt, womit sich auch auf diesem Gebiet ein Anwendungsbereich der vorliegenden erfindungsgemäßen Vakzinierung ergibt. Bevorzugterweise dienen die erfindungsgemäßen Arzneimittel daher zur Vakzinierung von Tieren, insbesondere Säugetieren. Besonders bevorzugt dienen die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur Vakzinierung von Menschen.

Unter dem Begriff „als Antigen wirksame Substanz“ werden im Sinne der vorliegenden Erfindung Substanzen jeglicher Art verstanden, die bei Aufnahme der Substanz in den Körper eine Immunantwort hervorrufen.

Beispiele für solche Substanzen sind Krebsantigene, Antigene aus den Gruppen der Infektionskrankheiten, und Allergieantigene (Allergene), wie beispielsweise Nahrungsmittelallergene, sowie Mimotope dieser Antigene.

Bevorzugt handelt es sich bei der als Antigen wirksamen Substanz um sogenannte Krebs- oder Tumorantigene bzw. deren Mimotope. Diese sind Substanzen natürlicher oder synthetischer Herkunft, die eine Immunantwort gegen Krebs bzw. Tumoren erzeugen. Auch Epitope von natürlich vorkommenden Tumorantigenen sollen hier unter dem Begriff „Tumorantigen“ verstanden werden. Bevorzugt handelt es sich bei den Krebs- oder Tumorantigenen bzw. deren Mimotope um Peptide. Beispielsweise handelt es sich bei einem Mimotop des HER2-neu Antigens, das bei verschiedenen Krebsarten wie beispielsweise Brustkrebs auftritt, um ein Peptid mit der Aminosäuresequenz Gln Met Trp Ala Pro Gln Trp Gly Pro Asp (Sequenznummer 1 ).

Die Krebs- oder Tumorantigene bzw. deren Mimotope können, müssen aber nicht, an einen Träger gekoppelt sein.

Bei einer gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die eine als Antigen wirksame Substanz und eine magensäurereduzierende Substanz umfassen, kann die als Antigen wirksame Substanz im Magen gleichzeitig oder mit zeitlicher Verzögerung im Vergleich zur magensäurereduzierenden Substanz abgegeben werden. Wichtig ist dabei nur, dass das Magenmilieu in der Weise eingestellt ist, dass die als Antigen wirksame Substanz ihre Wirkung bezüglich der Erzeugung einer Immunantwort entfalten kann. Pathophysiologisch oder iatrogen induziert können manche Individuen aus unterschiedlichen Gründen eine reduzierte Magensäure haben. Für die erfindungsgemäße Vakzinierung ist es jedoch notwendig, gezielt und kontrolliert den Säuregehalt zu beeinflussen. Insbesondere eignet sich die Einstellung des pH-Wertes des Magens auf einen pH-Wert im Bereich von 4 bis 7, bevorzugt von 4,3 bis 6,5, besonders bevorzugt von 4,8 bis 6. In diesem pH-Bereichen werden Pepsinogene nicht zur aktiven Protease konvertiert.

Das Antigen bleibt daher unter hypoaziden Bedingungen konformationell intakt bleibt, wobei Konformationsepitope möglicherweise für die

Induktion von IgE Antikörpern ausschlaggebend sind. Eine erhöhte Resorptionsrate des Antigens durch die Magenwand konnte bisher noch nicht festgestellt werden, wird aber nicht ausgeschlossen.

Bevorzugt besteht die magensäurereduzierende Substanz aus einer die Magensäurebildung inhibierenden und/oder die Magensäure bindenden Substanz. Damit wird gewährleistet, dass die Art und Weise wie es zur Magensäurereduktion kommt auf unterschiedlichen Wirkmechanismen beruhen kann. Durch solche Mittel kann die Magensäurekonzentration auf die Bedürfnisse der erfindungsgemäßen Vakzinierung eingestellt werden.

Bevorzugt werden als magensäurereduzierende Mittel solche ausgewählt, die den Wirkstofffamilien der Antazida,  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten oder Protonenpumpeninhibitoren angehören. Durch das Verabreichen von Antazida, d.h. basischen Mitteln, wird vorhandene Magensäure reduziert.  $H_2$ -Rezeptor-Antagonisten inhibieren hingegen Histamin  $H_2$ -Rezeptoren kompetitiv und reversiv, wobei die Magensäurebildung vermindert wird. Protonenpumpeninhibitoren reduzieren ihrerseits die Magensäure durch direkte Beeinflussung der Säuresekretion.

Als Beispiele für Antazida seien folgende Wirkstoffe genannt: Natriumhydrogencarbonat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Magnesiumhydroxid und Magnesiumhydroxid-Gel, Magnesiumsilikat, Aluminiumphosphat, Aluminiumhydroxid und Aluminiumhydroxid-Gel, Hydrotalcite, Magaldrate, Dihydro-Aluminium-Natriumcarbonat, Magnesium-Aluminathydrat, Aminoessigsäure sowie Wismuth-Salze. Als protektiv über die Schleimhaut wirksame Substanzen seien Carbenoxolon und Sucralat (Aluminiumhydroxid und Saccharosesulfat) zu nennen. Als Beispiele für  $H_2$ -Rezeptorblocker seien exemplarisch genannt: Cimetidin, Ranitidin, Oxmetidin, Famotidin, Roxatidin und Nizatidin. Als Beispiele für Protonenpumpeninhibitoren seien genannt: Omezaprol, Lansoprazol, Pantoprazol und Rabeprazol. Da Anticholinergika u.a. eine Hemmung der Speichel- u. Magensaftabsonderung bewirken, können auch Vertreter dieser Klasse verwandt werden, so z.B. Pirenzepin.

Besonders bevorzugt werden solche magensäurereduzierenden Mittel aus den Mitteln Ranitidin-Hydrochlorid und Aluminium-Saccharose-Hydrogen-

Sulfat ausgewählt. Beide Mittel sind für die erfindungsgemäßen Arzneimittel geeignet und im allgemeinen gut verträglich.

Als Antigen wirksame Substanzen werden vorzugsweise natürliche oder synthetische Antigene und/oder Antigen-Mimotope verwendet. Wie bereits erwähnt, werden Krebs- oder Tumorantigene bzw. deren Mimotope bevorzugt. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Peptide, die an einen Träger gekoppelt sein können. Die verwendeten natürlichen oder synthetischen Antigene bzw. Antigen-Mimotope oder Gemische davon bewirken nach der oralen Einnahme in Zusammenhang mit der magensäure-reduzierenden Substanz eine Immunantwort, die sich auf die Bildung von Immunglobulinen bezieht. Bevorzugt werden die Immunglobuline IgE und IgG1 gebildet.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird das Antigen bzw. dessen Mimotop mit einem Träger konjugiert.

Als Träger eignen sich Moleküle, an die chemisch eines oder mehrere Antigene bzw. deren Mimotope gebunden werden können.

Bevorzugt wird das Antigen oder Mimotop mit einem immunogenen Träger konjugiert.

Solche Träger können Makromoleküle aller Art sein, die in der Lage sind immunstimulierend zu wirken. Es ist jedoch von Bedeutung, dass ein gewählter Träger für Tiere und insbesondere für Menschen verträglich, d.h. nicht toxisch ist und keine Gefahren etwa eines Phagen oder Phagenpartikels bezüglich eventuell enthaltener Toxine oder der Möglichkeit der Infektion etwa von Darmbakterien in sich birgt, sowie nicht giftig ist und keine Serumkrankheiten oder Lebensmittelallergien auslöst. Die Konjugation mit einem Träger hat zur Folge, dass die Immunogenität der Vakzine erhöht wird. Als Beispiele von Trägern wären zu nennen Keyhole-Limpet-Hemocyanin (KLH), Tetanustoxoid (TT), Albumin-bindendes Protein (ABP) oder Rinderserumalbumin (BSA). Bevorzugt wird das Peptid oder dessen funktionelle Variante an Keyhole-Limpet-Hemocyanin (KLH) oder Tetanustoxoid (TT) konjugiert.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform besteht der Träger aus einem Multimeren der Aminosäure Lysin. Dieses Polylysin ist bevorzugterweise als Dendrimer, d.h. als Polymer mit mehreren Verzweigungen aufgebaut, welches mehrere funktionelle Gruppen, insbesondere Aminogruppen, zur Verfügung stellt, so dass mehrere Peptide an den Träger gebunden werden können. Diese rein synthetische Variante wird als „multiple antigenic peptide“ bezeichnet (MAP) und führt ebenfalls zur Erhöhung der Immunogenität ohne einen immunogenen Träger zu benutzen. Dies ist den Schriften von Tam JP, PNAS 1988; 85: 5409-13: „Synthetic peptide vaccine design: synthesis and properties of a high-density multiple antigenic peptide“ sowie von Olszewska W. et al. Virology 2000; 20: 98 - 105: „Protection against measles virus-induced encephalitis by anti-mimotope antibodies: the role of antibody affinity“ nachzulesen.

Die Konjugation der Peptide an das Trägermaterial kann auf beliebige Weise erfolgen, beispielsweise auf gentechnologischem oder chemischem Weg, das heißt die Verknüpfung von Träger und einer funktionellen Gruppe am Peptid erfolgt durch eine chemische Reaktion. Bevorzugt findet sich die Verknüpfung an einem Ende des Peptides. Auf gentechnologischem Weg kann die Kopplung des Proteinträgermoleküls mit dem Peptid oder dessen Variante so hergestellt werden, dass eine für die Gesamtsequenz des Konjugates kodierende DNA- oder RNA-Sequenz in ein Expressionssystem eingebaut wird, von dem das Gesamtkonjugat dann exprimiert wird. Diese Form der Konjugation kann selbstverständlich nur für den Fall angewendet werden, dass auch das Gesamtkonjugat ein Proteinmolekül ist.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Peptid über einen Linker mit einem Träger konjugiert. Dieser Linker dient zum einen als Abstandshalter zum Träger, aber auch zu einer verbesserten Kopplung an denselben. Vorzugsweise wird der Linker an die Peptidsequenz angefügt beziehungsweise mit ihr synthetisiert.

Als Linker eignet sich beispielsweise pentameres Glycin, das mit dem C-Terminus des Peptides verknüpft ist. Um die Kopplungsreaktion an ein



Trägerprotein zu erleichtern, kann ein C-terminales Cystein eingeführt werden. Damit lässt sich das Peptid mit Linker über eine Disulfidbrücke an den Träger koppeln. Weiterhin eignet sich als Linker das Motiv GP GPG, welches ebenfalls durch einen Cysteinrest zum Motiv GP GPGC erweitert werden kann, um eine Disulfidbrückenbindung zum Trägerprotein zu erzielen.

Es ist weiterhin möglich, dass die Arzneimittel Antigen oder Antigen-Mimotope als Monomere, Dimere, Trimere oder Oligomere enthalten, welche mit dem makromolekularen Träger konjugiert sind. Auch hier wird eine erhöhte Immunogenität erzeugt. Weiterhin ist bevorzugt, dass die monomeren, dimeren, trimeren oder oligomeren Antigene oder Antigen-Mimotope einfach oder mehrfach an den makromolekularen Träger gebunden sind. Dadurch wird eine Steigerung der Immunogenität erzielt.

In Bezug auf die Einsetzbarkeit der als Antigen fungierenden Substanzen in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln sind zahlreiche Möglichkeiten denkbar. Zu nennen wären beispielsweise als Antigen wirksame Substanzen, die mit Infektionskrankheiten wie etwa bakteriellen oder viralen Infektionskrankheiten assoziiert sind.

Besonders bevorzugt sind Arzneimittel, bei denen die als Antigen wirksame Substanz eine antitumorale Wirkung auslöst. Gerade im Bereich der Krebstherapie und Krebsvorsorge sind Vakzinierungen und insbesondere der Vorteil einer möglichen oralen Vakzinierung für die Patienten erwünscht.

Nachstehend sind Beispiele der erfindungsgemäßen oralen Vakzinierung erläutert. Zur Erklärung zeigen:

Figur 1: Ein Balkendiagramm, mit dem IgE-Anstieg in verschiedenen Mausgruppen gegen als Antigen verwendeten Kaviar-Extrakt (Beispiel 1), gemessen im ELISA (Scala: OD-Werte), und

Figur 2: Ein Balkendiagramm, mit dem IgE-Anstieg in verschiedenen Mausgruppen gegen als Antigen verwendete Fischallergen

Parvalbumin (Beispiel 2), gemessen im ELISA (Skala: OD-Werte).

**Beispiel 1:**

Vier Gruppen (A bis D) zu je fünf Balb/c Mäusen wurden in folgender Weise behandelt:

**Gruppe A:** Orale Gabe von Zantac (ULSAL®, Wirkstoff: 20 microg Ranitidin pro Maus, einmalige Gabe pro Maus eine Stunde vor der Fütterung i.m. mit Antigen) und Antigen (2 mg Kaviar Protein Extrakt pro Maus),

**Gruppe B:** Orale Gabe einer Mischung von Ulcogant (Wirkstoff: 2 mg Sucralfat pro Maus) und Antigen (2 mg Kaviar Protein Extrakt pro Maus),

**Gruppe C:** Vergleichsbeispiel mit intraperitonealer Gabe von Kaviar Antigen (2 mg) und Aluminiumhydroxid als Adjuvans,

**Gruppe D:** Vergleichsbeispiel mit oraler Gabe des Antigens (2 mg).

Als Antigen wurde Kaviar-Extrakt verwendet. Als Referenz bezüglich des verwendeten Kaviar-Extraktes wird auf die Arbeit von Untersmayr E, Schöll I, Förster-Waldl E, Walter F, Riemer A, Boltz-Nitulescu G, Scheiner O, Jensen-Jarolim E. J Allergy and Immun. 2002; 109 (6): 1034-5 Bezug genommen. Das darin enthaltene Antigen weist ein Molekulargewicht von 118 kDa auf.

Die erhaltenen Resultate sind in Figur 1 wiedergegeben. Fig. 1 zeigt die IgE-Anstiege in den verschiedenen Mausgruppen gegen das Antigen, gemessen im ELISA (Skala: OD-Werte bei 405/450 nm). Den Gruppen A und B wurde erfindungsgemäß das Antigen in Verbindung mit einem magensäurereduzierenden Mittel oral verabreicht, während zum Vergleich Gruppe C nach einem Standardschema für IgE-Induktion immunisiert

wurde und Gruppe D das Antigen ohne magensäurereduzierendes Mittel oral verabreicht wurde.

Die Befunde gemäß der vorliegenden Erfindung machen deutlich, dass eine Hypoazidität des Magens (durch Antazida-Behandlung) bei gleichzeitiger erstmaligen Einnahme eines Antigens zu einer IgE Induktion spezifisch gegen dieses neue Antigen führt.

Gängige Präparate, welche die Magensäurebildung inhibieren (Zantac [Ranitidin-Hydrochlorid, GlaxoSmithKline]) oder welche die Magensäure binden und neutralisieren (Ulcogant [Aluminium-Saccharose-Hydrogensulfat, Merck]), bewirken eine nachhaltige Induktion von IgE und auch IgG Antikörpern gegen ein gleichzeitig oder zeitlich verzögert gefüttertes neues Nahrungsmittel, in diesem Fall Kaviar-Extrakt, jedoch nicht gegen die tägliche Diät der Mäuse, gegen welche sie weiter tolerant blieben. Die erzielten IgE-Werte sind auch im Vergleich zu einer traditionellen Allergisierung auf intraperitonealem Weg mit  $\text{Al}(\text{OH})_3$  als Adjuvans hoch.

### **Beispiel 2:**

5-Wochen alte weibliche Balb/c Mäuse ( $n = 8$  pro Gruppe) wurden durch intragastrale Fütterungen mit jeweils 250 microg/Maus rekombinanten Parvalbumin (Fischallergen, siehe Swoboda et al., J. of Immunology 2002; 168: 4576-84), behandelt. Gruppe 1 (siehe Fig. 2, x-Achse) wurde durch Zantac (Menge, Wirkstoff sh. Beispiel 1) i.m. eine Stunde vor der Fütterung vorbehandelt, Gruppe 2 mit Omeprazol i.m. (11,6 microg pro Maus, Losec, Fa. AstraZeneca) 2 Stunden vor der Fütterung, Gruppe drei erhielt nur Parvalbumin gefüttert ohne Vorbehandlung.

Die Tiere wurden am Tag 0 und 28 behandelt. Seren wurden am Tag 0 (jeweils erste Säulen), am Tag 28 (jeweils zweite Säule) und Tag 42 (jeweils dritte Säule) abgenommen und im ELISA getestet. Dazu wurden ELISA Platten mit recombinantem Parvalbumin beschichtet. Mausseren wurden 1:10 verdünnt und darauf über Nacht inkubiert. Nach Waschen wurde gebundenes Maus IgE mittels eines Peroxidase-markierten Rat anti-

Maus IgE Antikörpers 1:1000 detektiert (PharMingen). Die Farbreaktion wurde durch Substratzugabe bewirkt und ist der Menge der spezifischen IgE Antikörper direkt proportional. Das Farbsignal wurde in einem ELISA Reader bei 405/450 nm gelesen (Fig. 2, y-Achse).

Fig. 2 zeigt die erhaltenen Resultate, wobei die im Diagramm dargestellten Werte die Mittelwerte der Mausgruppen ( $n = 8$ ) sind. Es kann aus dem Beispiel des rekombinantes Parvalbumin gefolgert werden, dass Vorbehandlungen mit Antazida zu einer schnellen IgE Induktion gegen neue Nahrungs-Antigene führt.

Aufgrund der vermehrten Literaturberichte, welche auf eine anti-Tumorwirkung von IgE Antikörpern hinweisen (Reali, E.; Greiner, J.W.; Corti, A.; Gould, H.J., Bottazzoli, F.; Paganelli, G.; Schlom, J.; Siccardi, A.G.; Cancer Res., 2001; 61(14): 5517-22; Kershaw, M.H., Darcy, P.K.; Trapani, J.A.; MacGregor, D.; Smyth, m.J.; Oncol. Res., 1998, 10(3), 133-42; Neuchrist, C.; Kornfehl, J.; Grasl, M.; Lassmann, H.; Kraft, D.; Ehrenberger, K.; Scheiner, O.; Int. Archs. Allergy Immunol., 1994, 104: 97-100; Nagy, E.; Berczi, I.; Schon, A.H.; Cancer Immunol. Immunother. 1991; 34(1): 63-9), kann aufgrund der Resultate der Beispiele 1 und 2 auch mit einem positiven Effekt einer Vakzinierung durch orale Applikation von Tumor-Mimotopantigenen gerechnet werden.

### **Ansprüche**

1. Arzneimittel, enthaltend eine als Antigen wirksame Substanz und eine magensäurereduzierende Substanz als Kombinationspräparat zur gemeinsamen oder getrennten, gleichzeitigen oder zeitlich versetzten oralen Anwendung zur Vakzinierung.
2. Arzneimittel gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die als Antigen wirksame Substanz im Magen gleichzeitig oder mit zeitlicher Verzögerung im Vergleich zur magensäurereduzierenden Substanz freigesetzt wird.
3. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die magensäurereduzierende Substanz die Magensäurebildung inhibiert und/oder Magensäure bindet.
4. Arzneimittel gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass das magensäurereduzierende Mittel aus Mitteln der Wirkstofffamilien der Antazida, H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und/oder Protonenpumpeninhibitoren ausgewählt werden.
5. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert des Magens auf einen pH-Wert im Bereich von 4 bis 7 hinaufgesetzt wird.
6. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, dass die als Antigen wirksame Substanz natürliche oder synthetische Antigene und/oder Antigen-Mimotope umfasst.
7. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die natürlichen oder synthetischen Antigene und/oder Antigen-Mimotope an einen Träger gekoppelt sind.
8. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Antigen-Mimotope als Monomere, Dimere, Trimere oder Oligomere mit dem Träger konjugiert sind.

9. Arzneimittel gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die monomeren, dimeren, trimeren oder oligomeren Antigen-Mimotope einfach oder mehrfach an den Träger gebunden sind.
10. Arzneimittel nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die als Antigen wirksame Substanz eine anti-tumorale Wirkung auslöst.

Fig. 1

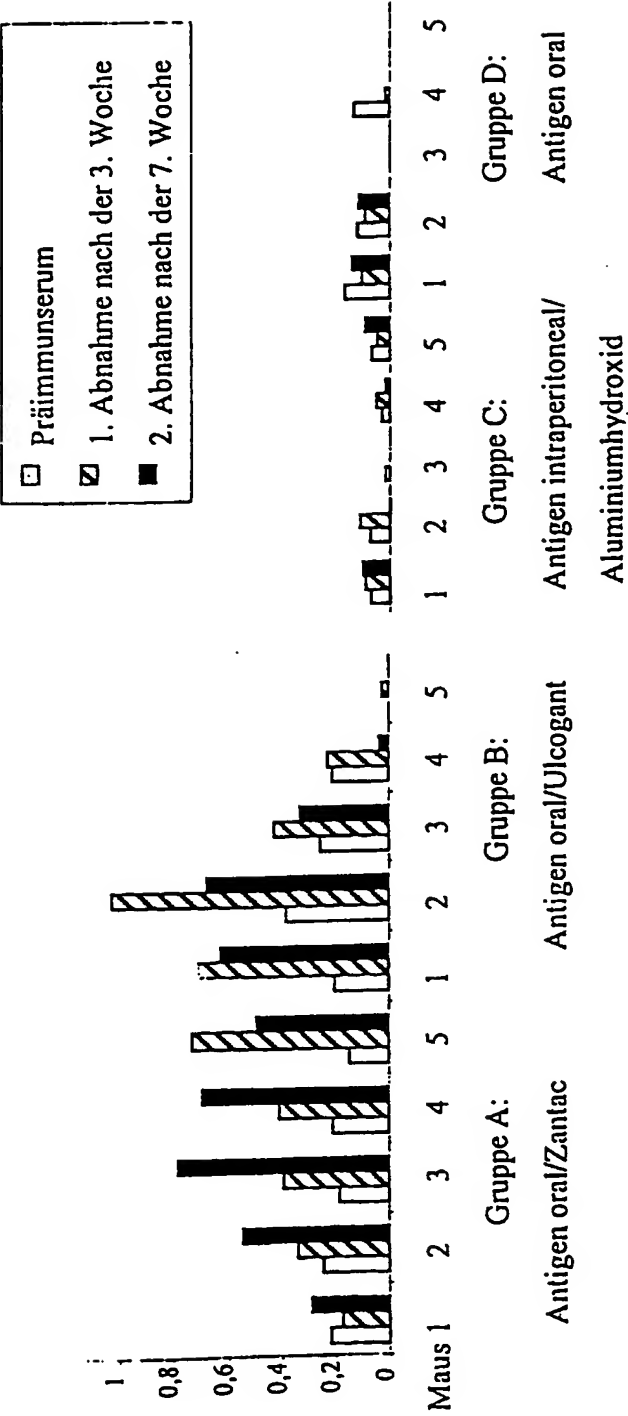
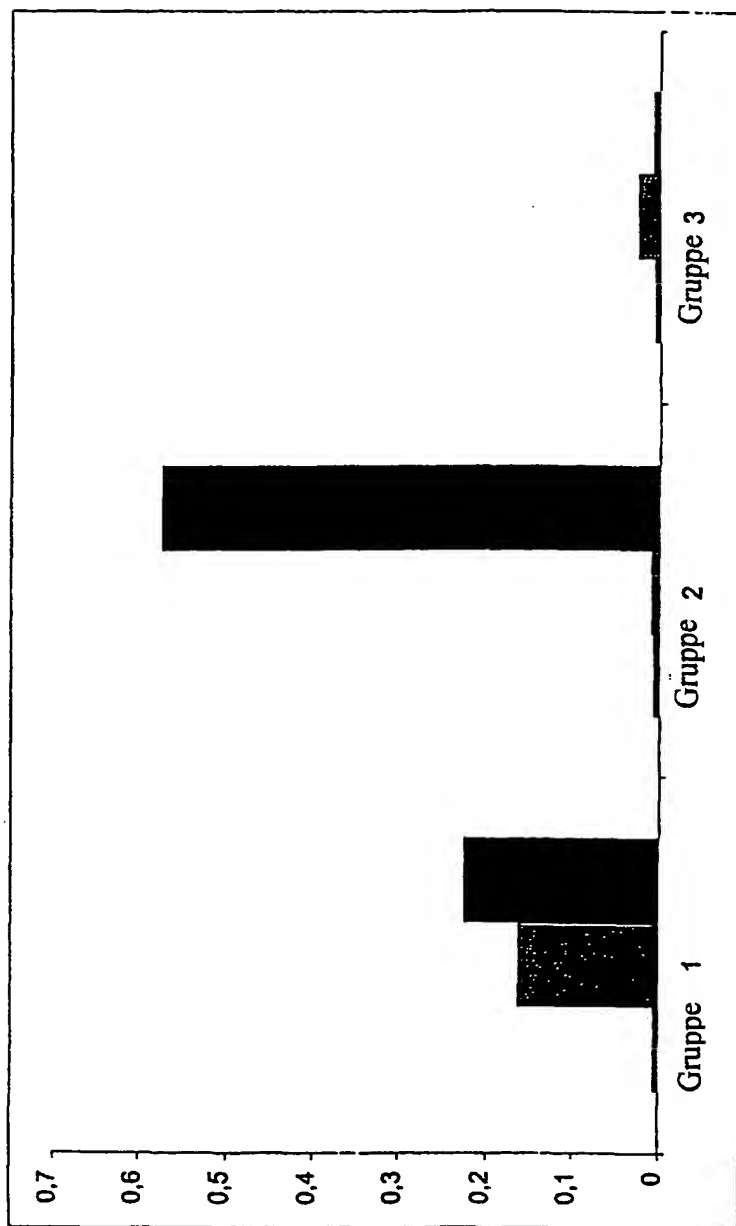


Fig. 2





Rec'd PCT/PTO 15 JUL 2004

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2003/059380 A3**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 39/00**, 39/385, A61P 37/00 (74) Anwalt: **KADOR & PARTNER**; Corneliusstrasse 15, 80469 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/000369 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Januar 2003 (15.01.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
02000901.5 15. Januar 2002 (15.01.2002) EP  
102 59 053.2 17. Dezember 2002 (17.12.2002) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BIO LIFE SCIENCE FORSCHUNGS UND ENTWICKLUNGSGES M.B.H.** [AT/AT]; Kohlmarkt 3, A-1010 Wien (AT).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **JENSEN-JAROLIM**, Erika [AT/AT]; Arbeiterstrandbadstrasse 38, A-1210 Wien (AT). **SCHEINER, Otto** [AT/AT]; Petersbachgasse 12b, A-2380 Perchtoldsdorf (AT). **PEHAMBERGER, Hubert** [AT/AT]; Schwinglgasse 20, A-1230 Wien (AT). **ZIELINSKI, Christoph** [AT/AT]; Dr. Heinrich Maierstrasse 20, A-1180 Wien (AT). **BREITENEDER, Helmo** [AT/AT]; Kandlgasse 9/23, A-1070 Wien (AT).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 22. Januar 2004
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ORAL VACCINATION

(54) Bezeichnung: ORALE VAKZINIERUNG

(57) Abstract: The invention relates to a medicament used for oral vaccination, containing a substance acting as an antigen and a substance reducing gastric acid as a combination preparation to be used jointly or separately, simultaneously or in chronologically separate steps for vaccination.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel zur oralen Vakzinierung, wobei dass Arzneimittel eine als Antigen wirksame Substanz und eine magensäure-reduzierende Substanz als Kombinationspräparat zur gemeinsamen oder getrennten, gleichzeitigen oder zeitlich versetzten oralen Anwendung zur Vakzinierung enthält.

WO 2003/059380 A3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No

PCT/EP 03/00369

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K39/00 A61K39/385 A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 43479 A (MERIEUX ORAVAX SOCIETE EN NOM ;LISSOLO LING (FR); HUMAN GENOME SCI) 8 October 1998 (1998-10-08)	1-10
Y	claims 12,13,16-19 page 27, line 6-9 page 37, line 6-27 page 44, line 10-17 page 45, line 12 -page 46, line 11	1-10
X	WO 96 33732 A (ORAVAX INC) 31 October 1996 (1996-10-31)	1-6,10
Y	claims 12,27,29-33 page 1, line 24 - line 27 page 2, line 27 - line 35 page 3, line 6 - line 22 page 4, line 5 -page 5, line 15 page 65, line 27-31 claims 12,27,29-33	1-10
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 July 2003

Date of mailing of the international search report

06/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lechner, O

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: I Application No

PCT/E 93/00369

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 840 332 A (FLASHNER MOSHE ET AL) 24 November 1998 (1998-11-24)	1-6, 10
Y	column 12, line 34 - line 39 column 13, line 11-35 claims 18, 21	1-10
A	----- UNTERMAYR ET AL.: "Anaphylaxis to russian beluga caviar" EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, vol. 109, no. 6, 2002, pages 1034-1035, XP008018087 cited in the application -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/00369

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: 1-10 (all only in part)  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**see additional sheet (FURTHER INFORMATION FROM PCT/ISA/210)**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I, 2

Claims 1-10 (all only in part)

The current Claims 1 to 10 relate to a disproportionately large number of substances defined as "substances acting as antigens". In fact, they cover so many possible selections that they are so unclear or so broad, within the meaning of PCT Article 6, that it is impossible to carry out a meaningful search. Therefore the search was limited to the principle of oral immunization with antigens combined with stomach-acid-reducing substances.

Furthermore, the current claims concern substances which are characterized by a desirable property, namely their stomach-acid-reducing property, and a medicament that reduces the pH of the stomach to a value of between 4 and 7. Therefore the claims include all the products, etc. which display this property or characteristic, whereas the application provides support by the description within the meaning of PCT Article 5 only for a limited number of such products, etc. In the present case, the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the substance by the desired result. This lack of clarity is also such that it renders a meaningful search covering the entire range of protection sought impossible.

Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear clear, supported or disclosed in the above sense, that is, the stomach-acid-reducing substances listed on pages 3 and 4 of the description.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter Application No

PCT/EP 03/00369

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9843479	A	08-10-1998	US 2002026035 A1	28-02-2002
			US 2002044949 A1	18-04-2002
			AU 750792 B2	25-07-2002
			AU 6875798 A	22-10-1998
			EP 0980204 A1	23-02-2000
			JP 2001523954 T	27-11-2001
			WO 9843479 A1	08-10-1998
WO 9633732	A	31-10-1996	AU 4256700 A	07-09-2000
			AU 723063 B2	17-08-2000
			AU 5576496 A	18-11-1996
			BR 9609871 A	28-03-2000
			CA 2219201 A1	31-10-1996
			CZ 9703426 A3	17-06-1998
			EP 0831892 A1	01-04-1998
			HU 9801266 A2	28-08-1998
			JP 11504633 T	27-04-1999
			NO 974969 A	23-12-1997
			NZ 307017 A	29-07-1999
			NZ 336216 A	27-10-2000
			PL 323048 A1	02-03-1998
			WO 9633732 A1	31-10-1996
			US 5837240 A	17-11-1998
US 5840332	A	24-11-1998	AU 713722 B2	09-12-1999
			AU 1206597 A	11-08-1997
			CN 1208343 A	17-02-1999
			CZ 9802198 A3	16-12-1998
			EP 0877604 A1	18-11-1998
			WO 9725979 A1	24-07-1997
			JP 2000503316 T	21-03-2000
			NZ 324808 A	28-10-1999
			US 6231888 B1	15-05-2001
			ZA 9700405 A	30-07-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern Aktenzeichen

PCT/E 8/00369

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K39/00 A61K39/385 A61P37/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 43479 A (MERIEUX ORAVAX SOCIETE EN NOM ;LISSOLO LING (FR); HUMAN GENOME SCI) 8. Oktober 1998 (1998-10-08)	1-10
Y	Ansprüche 12,13,16-19 Seite 27, Zeile 6-9 Seite 37, Zeile 6-27 Seite 44, Zeile 10-17 Seite 45, Zeile 12 -Seite 46, Zeile 11 ---	1-10
X	WO 96 33732 A (ORAVAX INC) 31. Oktober 1996 (1996-10-31)	1-6,10
Y	Ansprüche 12,27,29-33 Seite 1, Zeile 24 - Zeile 27 Seite 2, Zeile 27 - Zeile 35 Seite 3, Zeile 6 - Zeile 22 Seite 4, Zeile 5 -Seite 5, Zeile 15 Seite 65, Zeile 27-31 Ansprüche 12,27,29-33 ---	1-10
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Juli 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Lechner, O

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern des Aktenzeichen

PCT/E 8/00369

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 840 332 A (FLASHNER MOSHE ET AL) 24. November 1998 (1998-11-24)	1-6, 10
Y	Spalte 12, Zeile 34 - Zeile 39 Spalte 13, Zeile 11-35 Ansprüche 18,21	1-10
A	----- UNTERMAYR ET AL.: "Anaphylaxis to russian beluga caviar" EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY, Bd. 109, Nr. 6, 2002, Seiten 1034-1035, XP008018087 in der Anmeldung erwähnt -----	



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Il des Aktenzeichen  
PCT/EP 03/00369

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. **1-10 (alle nur teilweise)**  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-10 (alle nur teilweise)

Die geltenden Patentansprüche 1-10 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl als "Antigen wirksame Substanzen" definierte Substanzen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, dass sie im Sinne von Art. 6, PCT in einem solche Maße unklar oder zu weitläufig gefasst erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf das Prinzip der oralen Immunisierung mit Antigen in Kombination mit Magensäure-reduzierenden Substanzen limitiert.

Weiters beziehen sich die geltenden Patentansprüche auf Substanzen die durch eine erstrebenswerte Eigenschaft charakterisiert sind, nämlich ihre Magensäure-reduzierende Eigenschaft bzw. einem Arzneimittel das den pH-Wert des Magens auf einen pH-Wert im Bereich von 4 bis 7 hinaufsetzt. Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5, PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Abgesehen davon fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6, PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Substanz über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Magensäure-reduzierenden Substanzen die in der Beschreibung auf den Seiten 3-4 angeführt wurden.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu einer Patentfamilie gehören

Internationales Einzelzeichen

PCT/EP 03/00369

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie			Datum der Veröffentlichung
WO 9843479	A	08-10-1998	US	2002026035	A1	28-02-2002
			US	2002044949	A1	18-04-2002
			AU	750792	B2	25-07-2002
			AU	6875798	A	22-10-1998
			EP	0980204	A1	23-02-2000
			JP	2001523954	T	27-11-2001
			WO	9843479	A1	08-10-1998
<hr/>						
WO 9633732	A	31-10-1996	AU	4256700	A	07-09-2000
			AU	723063	B2	17-08-2000
			AU	5576496	A	18-11-1996
			BR	9609871	A	28-03-2000
			CA	2219201	A1	31-10-1996
			CZ	9703426	A3	17-06-1998
			EP	0831892	A1	01-04-1998
			HU	9801266	A2	28-08-1998
			JP	11504633	T	27-04-1999
			NO	974969	A	23-12-1997
			NZ	307017	A	29-07-1999
			NZ	336216	A	27-10-2000
			PL	323048	A1	02-03-1998
			WO	9633732	A1	31-10-1996
			US	5837240	A	17-11-1998
<hr/>						
US 5840332	A	24-11-1998	AU	713722	B2	09-12-1999
			AU	1206597	A	11-08-1997
			CN	1208343	A	17-02-1999
			CZ	9802198	A3	16-12-1998
			EP	0877604	A1	18-11-1998
			WO	9725979	A1	24-07-1997
			JP	2000503316	T	21-03-2000
			NZ	324808	A	28-10-1999
			US	6231888	B1	15-05-2001
			ZA	9700405	A	30-07-1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**